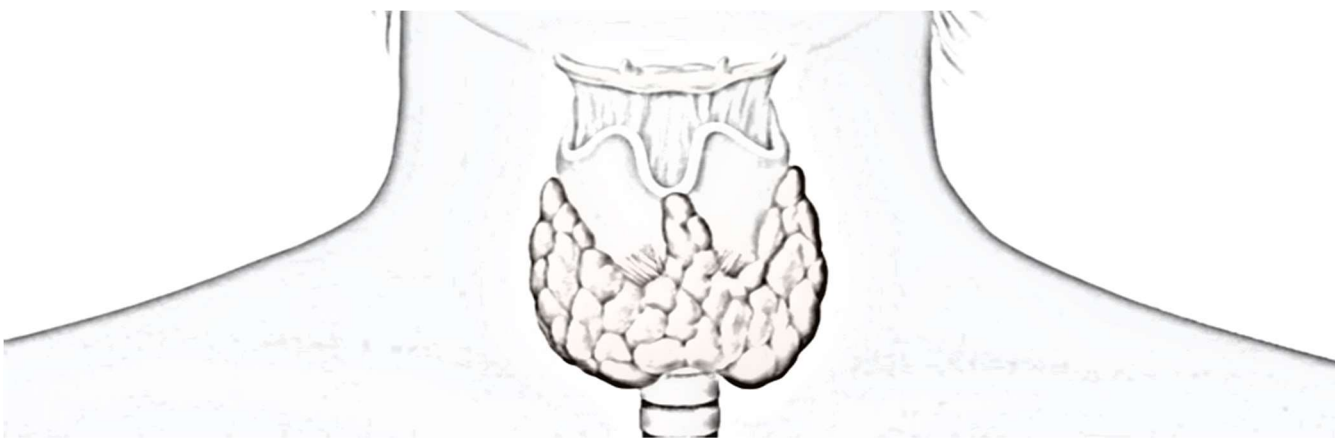


A ABORDAGEM DO HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO NOS CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS

Marta Filipa Santos Silva Oliveira

ORIENTADORA: Prof.^a Doutora Cristina Ribeiro Gomes

LISBOA, JUNHO 2016



*“Aproveita a vida enquanto ela é vida dentro de ti. Aproveita o teu corpo enquanto és tu que lá moras.
Aproveita. Primeiro tens mais espírito do que corpo
e há dentro de ti uma convulsão de ideias, uma agitação insolorida de projectos, resoluções,
descobertas. Depois a convulsão abrande e comesças a viver das ideias amealhadas.
Depois, pouco a pouco, vais perdendo essas ideias ou vai-las esquecendo no
sótão de ti. Depois resta só uma ou duas com que te vais governando.
Aproveita o teu corpo enquanto estás dentro dele.
Aproveita enquanto estás.”*

in Pensar, Vergílio Ferreira

Declaração

Declaro que este trabalho resulta da minha investigação e pesquisa, pessoal e independente, e que o seu conteúdo é original, estando as fontes consultadas devidamente identificadas nas referências bibliográficas.

AGRADECIMENTOS

O meu primeiro agradecimento é dirigido à Dr.^a Cristina Ribeiro pela sua orientação, conhecimento e apoio que foram essenciais durante todo o trabalho. Apesar de todas as solicitações profissionais de que é alvo e o valor do seu tempo, sempre o disponibilizou todas as vezes que achei necessário. O seu entusiasmo e dinamismo permitiram-me fazer mais e melhor.

Dirijo também um agradecimento ao Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública pela possibilidade de desenvolver este trabalho, e por me terem mostrado ao longo do ano transato um caminho tão bonito e cativante que é o da Medicina Geral e Familiar.

Não posso deixar de agradecer a todas as pessoas próximas que me acompanharam, mas em especial:

Aos meus Pais, que foram o meu porto de abrigo durante todos estes anos, e deram-me a liberdade de escolha confiando em mim sempre; sem eles não teria sido possível. Ao meu Pai, pelo seu altruísmo, serenidade, sensatez e generosidade. À minha Mãe pela sua garra, convicção, dinamismo e capacidade de luta. Espero poder honrá-los na mesma medida em que os admiro.

À minha Irmã, pelos conselhos, paciência, e pelas suas pegadas me terem guiado num caminho mais seguro.

Ao Pedro, pelo apoio incondicional e constante, que me permitiu nunca desistir. Pelo seu amor, que fez com que tudo fosse mais fácil. Pela sua obstinação, tranquilidade, sensatez e conduta de que tanto me orgulho. Espero conseguir retribuir-lhe, sempre.

A toda a minha família e amigos, que de alguma forma contribuíram para o meu percurso.

LISTA DE ACRÓNIMOS

AACE	<i>American Asssociation of Clinical Endocrinologists</i>
Anti-Tg	Anti-tiroglobulina
Anti-TPO	Anti-tiroperoxidase
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
DGS	Direcção Geral de Saúde
ETA	<i>European Thyroid Association</i>
ft3	Triiodotironina livre
ft4	Tiroxina livre
HSC	Hipotiroidismo Subclínico
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
mIU/L	<i>Milli-international units per liter</i>
TSH	Hormona Estimulante da Tiróide

ÍNDICE

RESUMO.....	6
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	7
OBJECTIVOS.....	8
METODOLOGIA	8
DIAGNÓSTICO	9
Diagnóstico diferencial	10
Rastreio	12
Investigação Laboratorial.....	13
Investigação Imagiológica	14
CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS ADVERSAS.....	14
Dislipidemia e Risco Cardiovascular	14
Obesidade	15
Cognição e distúrbios neuropsiquiátricos	15
Progressão para Hipotireoidismo e Neoplasia da Tireoide.....	16
GRUPOS POPULACIONAIS ESPECÍFICOS.....	17
Grávidas	17
Idosos	18
TERAPÊUTICA	20
FOLLOW-UP.....	23
Pacientes Sob Tratamento.....	23
Pacientes Não Tratados	24
CONCLUSÕES.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

RESUMO

O hipotireoidismo subclínico é uma patologia comum a nível mundial, que poderá ser sintomática ou assintomática, e definida bioquimicamente como um aumento do nível sérico de Hormona Estimulante da Tireoide (TSH) e um valor normal de Tireoxina livre (T4 livre). Os cuidados primários são, por excelência, a rede de cuidados que se depara mais comumente com este problema, e um local seguro e eficiente para gerir esta patologia. Embora se trate de uma patologia que pode ter consequências clínicas importantes, ainda não há consenso quanto à sua gestão e orientação. É papel do médico de família gerir esta patologia quanto aos seus sinais e sintomas, indicar terapêutica adequada e *follow-up*. Para tal, este artigo pretende à luz da evidência científica atual abordar os seguintes aspetos sobre o hipotireoidismo subclínico: diagnóstico, consequências clínicas, terapêutica e monitorização.

Palavras-chave: Hipotireoidismo subclínico; Cuidados de saúde primários; Disfunção Tireoideia

ABSTRACT

The subclinical hypothyroidism is a common disease around the world. It can be symptomatic or asymptomatic and biochemically is defined as an increase in the serum level of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) but a normal free Thyroxine (T4) level. The primary care is the network of healthcare that faces most commonly with this problem, and where thyroid diseases can be safely and effectively managed. Although this condition may have important clinical consequences, there is no consensus on management and guidance. It's role of the general practitioner to manage this disease, it's signs and symptoms, indicate appropriate treatment and *follow-up*. The aim of this article is by the light of the current scientific evidence address the following aspects regarding subclinical hypothyroidism: diagnosis, clinical consequences, treatment and monitoring.

Keywords: Subclinical hypothyroidism; Primary care; Thyroid dysfunction

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo subclínico (HSC) é uma situação frequente com uma prevalência estimada de 3 a 8% na população geral e de 18%^{4,11} na população acima dos 65 anos de idade, sendo mais prevalente em mulheres do que em homens^{4,11}. Os anticorpos anti-tiroideus podem ser detetados em 80% dos pacientes com HSC⁴.

Esta patologia é definida por elevados níveis séricos de hormona estimulante da tiróide (TSH) mas níveis de tiroxina livre (fT4) concordantes com os limites de referência laboratoriais¹¹. Poderá representar o estadio inicial de uma tiroide hipofuncionante com possibilidade de progredir para hipotireoidismo clínico, contudo também pode estabilizar ou até normalizar a sua função¹⁷. Embora o diagnóstico desta disfunção seja, por definição bioquímico, os pacientes podem indicar vários sintomas subtis e inespecíficos¹¹.

As causas frequentes do hipotireoidismo subclínico são semelhantes às do hipotireoidismo primário^{17,20}. A causa mais comum é a tiroidite autoimune crónica ou tiroidite de Hashimoto^{4,17}.

O objetivo de um possível tratamento do hipotireoidismo subclínico consiste em evitar a progressão para a doença clínica, melhorar o estado oligossintomático de disfunção tiroideia e, por consequência, levar ao bem-estar e aumentar a qualidade de vida destes pacientes. As controvérsias encontram-se principalmente nos pacientes com TSH elevado, porém com níveis inferiores a 10 mIU/L, tendo em vista que o tratamento geralmente é preconizado quando se constata uma concentração sérica de TSH maior que 10 mIU/L.

Em populações específicas como as grávidas e os idosos, a monitorização desta disfunção deve ser rigorosa, na medida em que as consequências adversas poderão ter um risco de mortalidade aumentado nos indivíduos com mais de 65 anos de idade⁹, e nas mulheres grávidas a hipofunção tiroideia pode levar a efeitos obstétricos e fetais com impacto negativo quer seja materno quer seja no feto^{20,28}.

OBJECTIVOS

Esta revisão de literatura tem como objetivos:

- Definir hipotiroidismo subclínico;
- Averiguar o papel do médico de família na abordagem desta patologia;
- Resumir as características clínicas, de diagnóstico e as propostas de tratamento do hipotiroidismo subclínico;
- Sintetizar as especificidades clínicas desta condição na população idosa e nas grávidas;
- Explicitar qual o acompanhamento clínico que deverá ser dado aos doentes portadores desta patologia.

METODOLOGIA

Para efetuar esta revisão clínica, realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed* e *Google Scholar* com as seguintes palavras-chave: “hipotiroidismo subclínico”, “subclinical hypothyroidism”, “subclinical thyroid dysfunction”, “primary care and subclinical hypothyroidism”, “primary care and thyroid dysfunction”, “general practice and subclinical hypothyroidism”, “family medicine and subclinical hypothyroidism”. Bibliografias dos artigos identificados foram também utilizadas como referências adicionais. Os critérios de seleção incluíram estudos prospetivos e retrospectivos, de revisão, meta-análises e casos clínicos, publicados em inglês ou português, com restrição temporal entre 2006 e 2016.

DIAGNÓSTICO

As disfunções tiroideias estão entre as condições médicas mais prevalentes, sobretudo nas mulheres⁴. O hipotireoidismo é uma condição insidiosa com morbidade significativa, sintomas subtis e inespecíficos e sinais que podem ser erradamente atribuídos a outras patologias, especialmente, nas puérperas e idosos.

Num estudo internacional foi demonstrado que 94% dos médicos de família diagnosticaram, pelo menos, um paciente com hipotireoidismo subclínico, durante o ano de 2014^{11,28}.

Aquando do diagnóstico de HSC deverá ser considerada a referência para endocrinologia nas seguintes situações: paciente com idade inferior a 18 anos de idade, ineficácia terapêutica, gravidez de risco, comorbilidades cardíacas ou endocrinológicas, bócio ou nódulos da tireóide²⁵.

Nas populações com níveis alimentares adequados de iodo, a causa de hipotireoidismo é geralmente a tiroidite autoimune crônica¹⁷. A primeira alteração bioquímica que surge é um aumento do nível sérico de TSH associada a um nível normal de fT4 – hipotireoidismo subclínico^{2,17}. Este pode progredir para hipotireoidismo clínico, especialmente, se os anticorpos anti-tiroideus estiverem presentes¹⁷.

Um ligeiro aumento sérico da TSH pode ser observado até 50% dos pacientes, aparentemente eutiroideus, que foram sujeitos a terapêutica com iodo radioativo ou a alguma cirurgia¹⁷. Se este aumento estiver presente durante 12 meses ou mais, a taxa anual de progressão para hipotireoidismo é de 2-6%¹⁷.

Algumas causas menos comuns são: radioterapia de tumores malignos da cabeça e pescoço, algumas drogas como o lítio ou amiodarona, doença de Addison não diagnosticada ou falência renal¹⁷. O médico de família tem um papel crucial na gestão da medicação potencialmente redutora da função tiroideia como a amiodarona, pelo que nestes doentes a função tiroideia deve ser avaliada de 6 em 6 meses²⁶.

A resistência à hormona tiroideia ou tumores pituitários secretores de TSH também podem elevar o nível sérico de TSH¹⁷. As causas de HSC são múltiplas e variadas (Tabela 1), contudo a tiroidite autoimune crônica é inegavelmente, a mais comum¹⁷.

Diagnóstico diferencial

O HSC deve ser distinguido de outras causas que provoquem o aumento do nível sérico de TSH, as quais poderão ser fisiológicas, transitórias ou artefactos. Em populações saudáveis, as concentrações de TSH são mais elevadas nos idosos, devido a uma mudança na distribuição de TSH de acordo com a idade, por isso este aumento, provavelmente, não é indicativo de disfunção tiroideia²⁰. Em casos raros, um padrão laboratorial semelhante ao do HSC é observado em pacientes com mutações genéticas nos recetores de TSH que causa uma resistência ligeira a moderada a esta hormona, e que poderá afetar até 0,6% da população caucasiana²⁰.

Tabela 1. Causas de Hipotiroidismo Subclínico^{17,20}

Adaptado de: Garg, A., Vanderpump, M. (2013) Subclinical thyroid disease. British Medical Bulletin 107:101-116; Cooper, D., Biondi, B. (2012) Subclinical thyroid disease. The Lancet 379:1142-1154.

Persistentes	Transitórias
Tiroidite de Hashimoto	Recuperação de doença não tiroideia
Tiroidectomia parcial	Flutuação diurna/noturna dos valores séricos de TSH
Pós episódio de tiroidite viral	Após episódio de tiroidite silenciosa, indolor ou tiroidite pós-parto
Tiroidite pós-parto	
Radioiodoterapia para hipertiroidismo	
Radioterapia externa da cabeça e pescoço	
Patologias infiltrativas da tiroideia (amiloiose, sarcoidose, etc.)	
Fármacos redutores da função tiroideia (amiodarona, lítio, etc.)	
Suplementação de T4 inadequada	
Deficiência severa em iodo	

Causas a serem excluídas (aumento do nível sérico de TSH, sem hipotiroidismo subclínico): problemas analíticos laboratoriais; pacientes idosos; obesidade; adenoma pituitário secretor de TSH; disfunção renal; insuficiência adrenal; resistência pituitária isolada a TSH.

Em indivíduos obesos ou com excesso de peso também se pode observar concentrações séricas de TSH elevadas, o que poderá sugerir erradamente um diagnóstico de HSC²⁰. Contudo, esta ligeira variação da TSH na população obesa é geralmente, associada a concentrações séricas de fT3 no limite máximo da referência normal, o que poderá ser causado pela hiperatividade da enzima iotironina deiodinase como um mecanismo compensatório para acumulação de gordura para aumentar o gasto energético²⁰. Esta alteração do padrão tiroideu é reversível com a perda de peso²⁰.

Os pacientes são usualmente assintomáticos, mas alguns podem demonstrar sintomas como fadiga, pele seca, intolerância ao frio e obstipação (Tabela 2). A disfunção cardíaca (diminuição da contractilidade do miocárdio), a disfunção lipídica e sintomas neuropsiquiátricos como a depressão, também podem estar presentes²⁵.

Tabela 2. Sintomas e Sinais do Hipotireoidismo Subclínico²⁵

Adaptado de: Jones, D., May, K., Geraci, S. (2010) Subclinical Thyroid Disease. The American Journal of Medicine 123(6):502-504.

Sintomas	Sinais
Diminuição da força muscular	Edema periorbitário
Fadiga	Bócio
Mialgias e parestesias	Atraso dos reflexos
Artralgias	Derrame pleural
Cefaleias	Derrame pericárdico
Intolerância ao frio	Ascite
Aumento de peso	Dislipidemia
Obstipação	
Menorragias	
Xerose cutânea	
Edema periorbitário	
Alopécia	
Unhas frágeis	
Lentificação do discurso	
Rouquidão	
Diminuição da memória	
Diminuição da concentração	

Assim que identificados os níveis elevados de TSH e normal de fT4, estes devem ser confirmados num prazo de 2-12 semanas²⁵. Se estes últimos testes laboratoriais continuarem consistentes com o diagnóstico de HSC, deve ser pedida a análise aos anticorpos anti-tiroideus, nomeadamente, os anticorpos anti-tiroperoxidase (anti-TPO) e anti-tiroglobulina (anti-Tg), dada a elevada probabilidade de, na presença destes, a doença progredir para hipotiroidismo clínico²⁵.

Rastreio

As diretrizes nacionais para a avaliação laboratorial da função tiroideia estão bem estabelecidas em Norma da Direcção Geral de Saúde (DGS) de 2012³². No entanto, devido à alta prevalência do hipotiroidismo subclínico e fatores de risco metabólicos associados, a *American Thyroid Association* recomenda o rastreio a partir dos 35 anos com repetição dos exames a cada cinco anos⁴.

As mulheres aparentemente são o grupo mais favorecido pelo rastreio, mas os exames também podem ser justificados para os homens⁴. O *American College of Physicians* sugere que as mulheres com mais de 50 anos poderão ser selecionáveis para o rastreio da função tiroideia⁴. Devido às potenciais implicações neuropsiquiátricas em fetos de mães portadoras de hipotiroidismo subclínico, tem sido sugerido o rastreio desta condição em grávidas ou em mulheres que pretendam engravidar^{4,18,19}. Pessoas com sinais e sintomas de suspeitos de disfunção tiroideia e aqueles com fatores de risco para a autoimunidade podem realizar testes de função tiroideia com maior frequência^{4,20}.

Por outro lado, a *British Thyroid Association* não recomenda o rastreio na população em geral, deixando ao critério do médico a avaliação dos pacientes com sintomas não específicos e que possam justificar uma avaliação tiroideia^{4,20}. A *US Preventive Services Task Force* assim como o *Royal College of Physicians* reiteram que não há evidência científica suficiente que recomende ou contraindique o rastreio^{4,20}.

No Reino Unido, estima-se que nos cuidados de saúde primários sejam pedidos cerca de dez milhões de testes analíticos à função tiroideia²⁶. Sintomas como fadiga, letargia e aumento

ponderal são as indicações mais comuns dadas pelos médicos de família nos pedidos de avaliação tiroideia em pacientes sem doença tiroideia pré-existente²⁶.

A recomendação do rastreio de rotina para a população em geral é contraindicada até que a evidência científica em ensaios clínicos de larga escala constatar que o tratamento irá melhorar a qualidade de vida dos pacientes assintomáticos e/ou que possuam o nível de TSH ligeiramente elevado (5-10 mIU/L)^{4,18,19,20}.

Investigação Laboratorial

O hipotireoidismo subclínico é, geralmente, classificado em duas categorias de acordo com os níveis séricos de TSH: diz-se HSC ligeiro, se o valor de TSH se situar entre 4.0-10.0 mIU/L; severo se a concentração de TSH for superior a 10.0 mIU/L¹⁸. Felizmente, a condição ligeira é a mais prevalente, constituindo cerca de 90% dos casos¹⁸.

Uma vez que diversos fatores podem proporcionar alterações transitórias nos níveis séricos de TSH é necessário repetir esta análise assim como aferir o nível sérico de fT4: ambas são essenciais para estabelecer um diagnóstico definitivo de HSC¹⁸.

Sabe-se também que a concentração de TSH possui uma flutuação circadiana, sendo que os valores mais baixos se observam ao início da tarde, e valores 30% mais elevados estão presentes ao final da tarde e durante a noite¹⁸. Embora os valores de referência na população adulta sejam de 0.4 a 5.0 mIU/L, a concentração de TSH num indivíduo saudável sofre uma variação muito menor ao longo do tempo - este valor poderá ser conceptualizado como o “*setpoint* de TSH”^{2,4,18}. Um estudo comunitário que fez o seguimento das medições de TSH a indivíduos saudáveis, demonstrou que o “*setpoint* de TSH” tem uma tendência crescente à medida que a idade vai avançando^{15,18}. Neste sentido, os valores de referência séricos de TSH são alargados com a progressão da idade. Assim uma ligeira elevação da TSH (4.0-7.0 mIU/L) em pessoas com mais de 80 anos de idade deverá ser considerada normal e uma adaptação fisiológica ao envelhecimento¹⁸.

Alguns autores propuseram a diminuição do valor máximo de referência da concentração sérica de TSH para 3.0 ou até 2.5 mIU/L, outros defenderam uma diminuição mais razoável para 4.1 mIU/L⁴. Contudo, estas afirmações não envolvem consenso⁴.

Outra análise de extrema importância quando se fala em HSC é a quantificação de anticorpos anti-tiroideus (anti-TPO e anti-Tg) séricos, uma vez que a presença destes confirma categoricamente o diagnóstico de tiroidite autoimune⁴.

Investigação Imagiológica

A ecografia é um método eficaz, rápido, acessível e não invasivo, que permite fornecer precocemente evidências de tiroidite autoimune (a causa mais comum de HSC), mesmo antes de se detetar anticorpos anti-tiroideus circulantes¹⁸.

CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS ADVERSAS

Dislipidemia e Risco Cardiovascular

Os efeitos do HSC no perfil lipídico é ainda um assunto controverso. Embora alguns estudos tenham demonstrado valores de colesterol total e LDL elevados, outros não demonstraram qualquer alteração²⁹. A evidência científica atual sugere que o valor de TSH superior a 10 mIU/L, a resistência insulínica e o tabagismo são fatores modificadores dos efeitos do HSC no perfil lipídico, embora estas alterações possam ser subtile^{17,20,29}.

As hormonas tiroideias atuam diretamente no coração e na resistência vascular periférica, regulando ações metabólicas e hemodinâmicas, e por isso, o impacto do HSC na função cardiovascular tem sido alvo de vários estudos²⁰.

O HSC tem sido associado com anormalidades funcionais cardíacas, como capacidade sistólica de esforço ou em repouso reduzidas e disfunção ventricular diastólica²⁰. Os pacientes sintomáticos podem apresentar queixas de tolerância ao esforço reduzida²⁰. Também têm sido descritas alterações vasculares: aumento da resistência vascular, rigidez arterial, disfunção endotelial e aterosclerose^{17,18,28}. A presença de alguns fatores de risco cardiovascular em pacientes com HSC pode afetar a decisão terapêutica do médico, tais como: hipertensão diastólica, hipercolesterolemia, resistência à insulina, aumento de peso e disfunção diastólica isolada²⁰.

O HSC também tem sido associado a um risco aumentado de doença coronária²⁸. Em duas meta-análises recentes que avaliaram a associação entre o HSC e o risco de doença coronária, o

risco relativo para eventos de doença coronária, eventos cardiovasculares e mortalidade global foi de 1.2, 1.2, 1.1, respetivamente²⁸. Contudo, ambos os estudos sugerem que o risco cardiovascular é mais significativo em pacientes com idade inferior a 65 anos do que em pacientes com mais de 65 anos de idade²⁸. Outra meta-análise com mais de 50000 participantes, demonstrou que a mortalidade por evento cardiovascular estaria aumentada em pacientes com valores séricos de TSH superiores a 7 mIU/L, e significativamente aumentada para aqueles com valores séricos de TSH superiores a 10 mIU/L¹⁸. Há também evidência de que em pacientes com mais de 85 anos de idade, o HSC seja protetor podendo até estar associado a maior longevidade^{17,20,28}.

Obesidade

Uma das queixas mais frequentes em doentes com hipofunção tiroideia é o aumento do peso. Uma relação causal entre o HSC e obesidade não está estabelecida, uma vez que estudos observacionais demonstraram inequivocamente uma normalização dos valores séricos de TSH aquando da redução do peso¹⁸.

No entanto, segundo as *guidelines* da *European Thyroid Association*, há dois estudos longitudinais que suportam a evidência da associação positiva entre o aumento dos níveis séricos de TSH e alteração no índice de massa corporal^{6,18}. Inversamente, a perda de peso aparece também muitas vezes associada à diminuição de TSH, em estudos de acompanhamento de doentes pós-cirurgia bariátrica^{18,30}, pelo que o tratamento em pacientes obesos não é recomendado^{6,18}.

Além destes dados, o hipotireoidismo clínico é associado a uma redução significativa da sensibilidade à insulina, pelo que através do mesmo mecanismo também o HSC pode ser propício ao desenvolvimento de síndrome metabólico, podendo levar a um aumento do peso corporal¹⁸.

Cognição e distúrbios neuropsiquiátricos

Nos últimos anos tem havido uma atenção crescente quanto à relação entre o HSC e o seu potencial de gerar consequências neuropsiquiátricas e neurocognitivas²¹.

Mais uma vez, como em outros temas anteriores, esta associação é sugerida em alguns estudos, enquanto noutros não é confirmada⁶. Contudo, segundo *Joffe et al.*, um estudo recente realizado em 2007 com indivíduos com idade superior a 60 anos concluiu que o HSC aumenta o risco para o desenvolvimento de depressão, sendo esse risco maior do que é para o hipotireoidismo clínico²¹. Além disso, também é sugerido que pacientes com depressão major poderão ter uma resposta terapêutica reduzida aos antidepressivos e um risco acrescido de cronicidade se tiverem como comorbidade uma hipofunção subclínica da tiroide^{21,28}.

Outros estudos sugerem uma ligação entre o HSC e algumas patologias neuropsiquiátricas como depressão e perturbação da ansiedade, uma maior frequência de sintomas neuromusculares, tais como: diminuição da força muscular, fadiga generalizada, parestesias e câibras^{17,30}. E ainda alterações da memória verbal e regulação dos processos cognitivos e aumento do risco de doença de Alzheimer em mulheres³⁰. Consideram também uma relação positiva entre o HSC e o déficit de atenção, memória visual e tempo de reação²¹. Contudo, a população idosa parece ser menos sensível a este tipo de sintomatologia^{17,23}.

Progressão para Hipotireoidismo e Neoplasia da Tiroide

Indivíduos com HSC estão em risco de progressão para hipotireoidismo em cerca de 2 a 6% por ano, sendo este risco mais prevalente no género feminino, naqueles com níveis séricos de TSH mais elevados e naqueles com anticorpos anti-TPO positivos²⁸. No entanto, segundo *Meyerovitch et al* (2007), num estudo populacional de 422 242 pacientes, a progressão do valor sérico de TSH compreendido entre 5.5 e 10 mIU/L para valores superiores a 10 mIU/L foi de apenas 2.9% durante um período de 5 anos²⁰.

Outros fatores podem contribuir para um risco acrescido de transição para hipotireoidismo, incluindo a etiologia de base (pós-terapia com iodo radioativo e tiroidite autoimune) e a idade do paciente (menos comum em crianças e adolescentes)¹⁵.

Em contrapartida, os níveis de TSH destes doentes podem normalizar sem tratamento farmacológico, em cerca de 15 a 65% daqueles que apresentem unicamente o nível de TSH elevado²⁸. Tal foi observado num período de *follow-up* compreendido entre 1 e 6 anos, sendo que a taxa de recuperação do estado eutiroideu foi maior para aqueles doentes que

apresentavam um valor sérico de TSH entre 4-6 mIU/L, enquanto que valores superiores a 10-15 mIU/L estão associados a uma menor taxa de normalização^{20,28}.

O HSC poderá ter um papel modesto na génese e progressão de cancro da tiroide. Tal verifica-se uma vez que a premissa observada é que valores séricos de TSH aumentados poderão estar relacionados com o aumento do risco de desenvolver esta neoplasia¹⁸, contudo tal é maioritariamente influenciado pelo estadio histológico do tumor¹⁸. Dada a baixa frequência da neoplasia tiroideia e o desenvolvimento lento e muitas vezes indolente deste tipo de tumores, será difícil realizar estudos que demonstrem irrevogavelmente esta associação^{18,20}.

GRUPOS POPULACIONAIS ESPECÍFICOS

Grávidas

As mudanças fisiológicas que ocorrem durante o período da gravidez podem ser observadas nos testes de avaliação da função tiroideia¹⁵. Estas alterações são decorrentes, muito provavelmente, da necessidade de transferência da fT4 materna para o feto, sobretudo durante o primeiro trimestre para o desenvolvimento do tubo neural¹⁵.

Fica claro que valores específicos séricos de TSH durante a gravidez são necessários para diagnosticar corretamente a disfunção tiroideia¹⁵. Sendo assim, segundo a *American Thyroid Association* (ATA) e a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) os valores de referência máximos de TSH deverão ser de 2.5 mIU/L, 3.0 mIU/L e 3.5 mIU/L para o primeiro, segundo e terceiro trimestres, respetivamente¹⁵. Já a *Endocrine Society* sugeriu um nível sérico máximo de TSH de 2.5 mIU/L para o primeiro trimestre e de 3.0 mIU/L para o segundo e terceiro trimestres¹⁵.

Estima-se que a prevalência do HSC em mulheres em idade fértil seja entre 0.5-2.5%²⁸, e pode levar a sérias complicações obstétricas, incluindo o risco de aborto, o descolamento prematuro da placenta, parto pré-termo, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia^{20,28}.

Em alguns estudos, a deficiência de TSH é ainda associada a um aumento do risco de morte fetal²⁰, enquanto noutros esta deficiência foi correlacionada com um aumento da frequência de

recém-nascidos admitidos em unidades de cuidados intensivos, e também, a baixo peso ao nascer, sofrimento fetal e síndrome de dificuldade respiratória neonatal^{20,28}. No entanto, estes dados mostraram-se conflitantes entre os vários estudos, sendo que alguns deles não confirmaram os mesmos resultados^{5,28}.

Dado que as hormonas tiroideias têm uma ação primordial no desenvolvimento cerebral, alguns estudos indicam um risco acrescido de perturbações cognitivas, diminuição do quociente de inteligência e menor capacidade de aprendizagem em filhos de mães com hipofunção tiroideia^{5,9,20}. Contudo, ainda não está confirmada uma associação direta entre o HSC materno e perturbações neuropsicológicas dos filhos²⁸, sendo necessário um estudo clínico randomizado controlado de forma a suportar estas afirmações¹⁷.

Idosos

A tiroide sofre diversas alterações anatómicas com a idade, contudo estas mudanças não têm qualquer relação com a função tiroideia⁹. O HSC é prevalente na população sénior, sobretudo no género feminino, e pode converter-se em hipotiroidismo⁹.

As causas de HSC nos idosos são semelhantes às da população adulta, sendo a tiroidite autoimune e o tratamento do hipertiroidismo as mais comuns⁹. É corrente que o declínio da função tiroideia nos idosos seja gradual o que dificulta o seu diagnóstico, e por isso frequentemente, os diversos sintomas desta disfunção tiroideia são erradamente atribuídos ao processo natural de envelhecimento⁹.

É sabido que níveis elevados de TSH ocorrem com elevada frequência à medida que a idade aumenta, com 40% de indivíduos a apresentarem um nível sérico de TSH superior a 2.5 mIU/L e 14.5% com mais de 4.5 mIU/L¹⁵. Uma análise do *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) observou que valores séricos de TSH de 5.9 mIU/L para indivíduos com idades compreendidas entre os 70 e 79 anos, e 7.5 mIU/L para aqueles com 80 anos ou mais, representavam um padrão normal¹³. Os autores desta análise afirmaram que o uso dos valores séricos de TSH transversal a toda a população irá levar a um sobrediagnóstico de HSC na população idosa¹³. Corroborando a mesma opinião, para *Henessey et al* os valores de TSH

para indivíduos com idades entre os 60 e os 75 anos deverão ser de 3-4 mIU/L e de 4-6 mIU/L para aqueles com idade superior a 75 ¹³.

Os riscos associados ao HSC em idade avançada são iguais aos da população mais jovem⁹. No entanto, o risco cardiovascular poderá estar aumentado nestes indivíduos porque fazem parte de uma faixa etária mais propensa a ter de base doença cardiovascular⁹.

Várias meta-análises avaliaram a relação entre o HSC e doença cardiovascular comparativamente a pacientes eutiroideus, e não encontraram um risco acrescido na população idosa¹³. Segundo *Henessey et al*, a incidência de doença cardiovascular isquémica e o risco de mortalidade não está aumentado em indivíduos com mais de 65 anos¹³, contudo as pessoas com idade inferior teriam um risco maior¹³.

Quanto à doença coronária os resultados foram semelhantes, com pacientes de idades compreendidas entre 65 e 79 anos a terem um risco significativamente maior do que aqueles com idade de 80 anos ou mais¹³. Apenas um estudo demonstrou uma relação positiva entre o HSC e a taxa elevada de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva⁷.

Segundo *Pasqualetti et al*, os efeitos do HSC em eventos cardiovasculares estão bem estabelecidos em pacientes adultos com idade inferior a 60 anos, menos evidentes em indivíduos moderadamente idosos (65-75 anos de idade), e poderão estar ausentes naqueles com mais de 80 anos de idade¹⁵. Contudo um estudo demonstrou um risco aumentado de insuficiência cardíaca em indivíduos com idades entre 70 e 82 anos e com doença cardiovascular ou riscos de doença cardiovascular pré-existentes quando os níveis séricos de TSH se encontravam persistentemente elevados¹⁵.

Ainda ficou demonstrado que indivíduos com mais de 85 anos de idade e concomitantemente com valores de TSH elevados teriam uma taxa de mortalidade mais baixa, o que sugere que este aumento de TSH nesta faixa etária específica será fisiológica, e até protetora^{7,15}.

O HSC e as funções neuropsiquiátricas nos idosos também é um tema representado na evidência científica, contudo não se observou uma relação positiva entre ambos^{13,23}.

Em suma, a inconsistência dos resultados dos vários estudos que abordaram o tema do HSC na população idosa não permite estabelecer resultados clínicos efetivos, sendo que a limitação maior e transversal a todos os estudos é o nível sérico de TSH não ajustado para a idade, uma

vez que há uma mudança relacionada com a idade para valores de TSH superiores em pacientes idosos^{7,12,13,23,31}.

TERAPÊUTICA

A questão central, e que muito diz respeito aos médicos generalistas, é de adotar ou não uma estratégia terapêutica face a esta disfunção. No entanto, segundo a evidência atual, o tratamento desta patologia continua a recair sobretudo na ponderação e julgamento médicos. O que torna os cuidados de saúde primários, locais pró-ativos e próximos da população, e o médico de família, privilegiado na sua relação com o utente, a rede de eleição na gestão desta patologia²⁶. Muitos pacientes com HSC não precisam de tratamento, no entanto se a decisão clínica for a de tratar, então a substância de eleição deve ser a levotiroxina¹⁸. Esta mostrou-se eficaz em retroceder o nível sérico de TSH para os valores de referência em diversos estudos clínicos randomizados¹⁸. Não há evidência científica que suporte o uso de liotironina ou uma combinação de levotiroxina/liotironina¹⁸.

A maioria dos especialistas assim como a ATA e a AACE sugerem o tratamento do HSC se o valor sérico de TSH for maior que 10 mIU/L^{2,5,15,28}, contudo as opiniões diferem quando os valores ficam compreendidos entre 4.5-10.0 mIU/L, com alguns autores a defenderem o tratamento e outros a sugerirem precisamente o oposto¹⁵. Segundo as *guidelines* da ATA/AACE, o tratamento destes pacientes deve ter em consideração: a existência de sintomas, a causa etiológica subjacente (por exemplo, a tiroidite autoimune), a presença de fatores de risco cardiovascular ou a presença de doença aterosclerótica^{15,27}. Nestes indivíduos se por um lado a decisão for de não tratar, então o nível de TSH deverá ser vigiado semestralmente^{15,28}, se por outro lado os sintomas justificarem o início do tratamento com reposição hormonal por levotiroxina, a resposta terapêutica deve ser averiguada num espaço de 3 a 4 meses após o valor sérico de TSH estar normalizado. Se a evolução clínica não for favorável, o tratamento deverá ser suspenso¹⁸.

Segundo a *European Thyroid Association* (ETA), na população adulta sintomática, o objetivo do tratamento por reposição hormonal com levotiroxina é aliviar a sintomatologia clínica, ambicionando um nível de TSH compreendido entre 0.3-2.5 mIU/L¹⁸.

Vários ensaios comparativos com controlo por placebo examinaram o efeito da reposição hormonal com levotiroxina em indivíduos com HSC e os seus resultados clínicos. Estes sugeriram um efeito benéfico da levotiroxina nos fatores de risco cardiovascular: espessura da íntima média carotídea, perfil lipídico, função sistólica e função diastólica^{2,20,27}. Dois estudos concluíram que a terapêutica com levotiroxina em pacientes com HSC mostrou diminuir os riscos de insuficiência cardíaca e mortalidade de qualquer causa²⁷. Também um estudo de 2010 integrando 27914 pacientes demonstrou que o tratamento com levotiroxina foi associado a um menor risco de carcinoma da tiroideia¹⁸. Contudo, uma revisão sistemática da *Cochrane* concluiu que ainda não há uma clara evidência de benefício, eficácia e segurança no tratamento de reposição hormonal, pelo que a decisão terapêutica deve ser individualizada²⁸.

Vários estudos com controlo por placebo observaram que na generalidade a terapêutica com levotiroxina não levava a melhoria significativa no humor, cognição ou outros distúrbios neuropsiquiátricos, exceto nos pacientes com valor sérico de TSH superior a 10 mIU/L²⁰. No entanto, de acordo com as *guidelines* da ETA, o tratamento com levotiroxina é recomendado em pacientes jovens com distúrbios neurocognitivos, mas não sugerem benefício para pacientes com mais de 65 anos de idade⁶.

Segundo a ETA, para pacientes sem comorbilidades cardiovasculares a dose de levotiroxina deve ser ajustada ao peso – 1.5 µg/kg/dia; para pacientes com doença cardíaca e/ou na população idosa, o tratamento deve ser iniciado com uma dose pequena, cerca de 25-50 µg diariamente¹⁸. A dosagem de levotiroxina deve ser aumentada cerca de 25 µg por dia, a cada 14-21 dias, de forma a alcançar a dose terapêutica correta¹⁸. A levotiroxina deve ser ingerida em jejum, 1 hora antes do pequeno-almoço, ou ao deitar, 2 horas após a última refeição¹⁸. De relevar ainda alguns medicamentos que podem interferir com a absorção da levotiroxina (sais de cálcio, inibidores da bomba de prótons, sucralfate, etc.) assim como alguns alimentos (leite, café, soja e papaia), pelo que ambos devem ser evitados nas 4 horas seguintes após a toma¹⁸.

Uma das populações que apresenta maior consenso no tratamento do HSC, mesmo que este seja ligeiro, são as mulheres grávidas ou as mulheres que pretendem engravidar. Sendo uma população de risco acrescido, com evidência de riscos obstétricos maternos e fetais mesmo com uma deficiência ligeira de TSH, e com necessidade de valores séricos de TSH mais baixos e mais restritos, as *guidelines* da ATA/AACE, da *Swiss Society of Endocrinology and Diabetes* e

da *Endocrine Society* recomendam a reposição hormonal com levotiroxina uma vez que os benefícios da administração ultrapassam os riscos^{5,15,20,28}. O tratamento impõe-se nas mulheres que pretendem engravidar e que sejam portadoras de anticorpos anti-TPO positivos e TSH superior a 2.5 mIU/L¹⁵, e nas mulheres grávidas mesmo que sem evidência clínica de autoimunidade tiroideia, os valores de referência de TSH dos respectivos trimestres sejam ultrapassados^{15,28}. Durante a amamentação, a reposição hormonal com levotiroxina é segura, uma vez que a quantidade segregada para o leite materno é muito reduzida, insuficiente para causar consequências adversas no lactente⁵.

Baseados nas afirmações supracitadas acerca do HSC na população idosa, uma apresentação analítica individual com valor de TSH superior ao limite máximo de referência, apenas deve ser considerado patológico se exceder o esperado para a idade¹³. No entanto, deve-se salientar que esta população necessita de um tratamento individual, gradual e de acompanhamento constante¹⁸. Para pacientes com mais de 70 anos de idade é aceitável o atingimento de um valor sérico de TSH entre 1.0 e 5.0 mIU/L¹⁸, enquanto que para aqueles com idade superior a 85 anos com nível sérico de TSH elevado, mas inferior a 10 mIU/L, a estratégia a adotar será a de uma atitude expectante e de vigilância¹⁸.

Algo importante e transversal a toda a população submetida a reposição hormonal com levotiroxina para HSC, e no qual o médico de família tem um papel crucial seja na deteção seja no acompanhamento, é o risco de *over-treatment*, o que pode levar a níveis baixos de TSH e possíveis efeitos adversos associados a hipertiroidismo¹³. Nos últimos anos esse risco foi reportado em cerca de 14 a 21% dos pacientes, apresentando queixas de nervosismo, ansiedade, palpitações, doença cardiovascular isquémica, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca e diminuição da densidade óssea com um risco subsequente aumentado de fratura⁶. Estas consequências de hipertiroidismo iatrogénico devem ser evitadas, sobretudo nas pessoas idosas²⁰. Num estudo recente de 2013, que observou a prescrição de levotiroxina em seis centros de cuidados primários na Alemanha, demonstrou que em 47.7% dos pacientes o diagnóstico de disfunção tiroideia era inexistente, sendo que a prescrição foi justificada como intervenção terapêutica para sintomas inespecíficos apresentados pelos pacientes¹⁴.

Em dois estudos-caso que aferiram a gestão terapêutica dos médicos de família em casos de HSC concluiu-se que estes especialistas apresentavam dúvidas quanto à gestão desta patologia,

prescrevendo reavaliações analíticas em excesso e reposição hormonal sem indicação científica relevante¹⁶. Esta incerteza quanto à abordagem do HSC também ficou demonstrada em vários países europeus, os quais apresentaram uma grande variação terapêutica, sobretudo na população idosa¹¹, assim como na América do Norte, em que médicos de família membros da ATA escolheram estratégias terapêuticas diferentes para os mesmos doentes¹¹. Estes estudos refletem a lacuna existente num consenso internacional que permita elaborar *guidelines* baseadas na evidência para suporte na gestão e estratégia terapêutica desta disfunção^{11,16}.

FOLLOW-UP

Pacientes Sob Tratamento

Uma vez iniciado o tratamento, a função tiroideia deve ser reavaliada após 2-3 meses para confirmação que o nível sérico de TSH está estabilizado num valor que se encontra no intervalo dos valores de referência para a idade e comorbilidades associadas¹⁸. Após esta confirmação, a reavaliação deve ser, pelo menos, anual¹⁸. O objetivo numérico de TSH a ser atingido para adultos até aos 70 anos de idade deve ser a metade inferior dos valores de referência (0.3-2.5 mIU/L), enquanto que para pacientes com idade superior a 70 anos o alvo deverá ser de 1.0 a 5.0 mIU/L¹⁸.

Diversos estudos populacionais que correlacionaram a toma de levotiroxina em pacientes com hipofunção tiroideia demonstraram que 40 a 60% dos indivíduos apresentam evidência bioquímica de sub ou sobre-tratamento¹⁸. Esta descoberta poderá representar um problema de saúde pública relevante, uma vez que também ficou demonstrado que ambos os grupos de pacientes tiveram um maior número de eventos cardiovasculares e fraturas¹⁸.

Os médicos de família deverão fazer uma gestão rigorosa no controlo destes pacientes, prevenindo assim o impacto clínico quer no indivíduo quer nos cuidados de saúde^{16,26}.

Pacientes Não Tratados

Cerca de 5 a 8% dos pacientes com HSC irão progredir para um estado de hipotireoidismo clínico¹⁸. Por outro lado, em cerca de 6 a 35% a função tiroideia irá restabelecer-se¹⁸. Assim que o diagnóstico de HSC seja estabelecido, a avaliação analítica à função tiroideia deverá ser repetida nas próximas 8 a 12 semanas concomitantemente com o teste a anticorpos anti-tiroideos¹⁸. Em pacientes que se encontrem assintomáticos, com valor sérico de TSH dentro dos limites de referência e sem evidência de autoimunidade tiroideia, nenhuma avaliação ou acompanhamento adicional serão necessários¹⁸. Para aqueles cujo HSC é persistente, a função tiroideia deve ser reavaliada semestralmente nos primeiros dois anos pós-diagnóstico, e depois a cada ano¹⁸.

CONCLUSÕES

O hipotireoidismo subclínico é uma condição frequente na população mundial, sendo por isso também comum nas unidades de cuidados de saúde primários. A sua apresentação pode ser assintomática ou subtil e inespecífica.

O diagnóstico desta patologia é bioquímico, revelando níveis séricos de TSH superiores ao limite máximo associados a um valor de fT4 normal, e requer confirmação com reavaliação analítica num prazo entre 2 a 12 semanas.

As causas do HSC são diversas, sendo a tiroidite de Hashimoto a mais comum. Contudo, um rastreio generalizado da população não é recomendado.

O HSC deve ser classificado em duas subcategorias de acordo com o valor de TSH obtido, ligeiro para valores inferiores a 10 mIU/L e severo para valores superiores a 10 mIU/L.

Alguns autores defendem a diminuição do limite máximo de referência da concentração sérica de TSH, contudo é um tema que gera conflitos.

Diversas consequências eventualmente nefastas correlacionam-se com o HSC, sendo o risco de progressão para hipotireoidismo e o risco cardiovascular as mais significativas.

Nas grávidas, os efeitos adversos advindos do HSC, tanto maternos como fetais, pressupõem cuidados redobrados a esta população, inclusive nas mulheres que pretendem engravidar. Neste

plano, penso que as consultas de saúde materna e de planeamento familiar existentes nos cuidados de saúde primários se revelam fulcrais para o diagnóstico, terapêutica e vigilância destas mulheres.

Outro grupo social específico e que requer especial atenção são os idosos. Vários estudos sugerem um aumento dos valores de referência da concentração sérica de TSH, uma vez que esta varia proporcionalmente à idade. Nesta população, o risco cardiovascular poderá estar aumentado pelo que é importante uma vigilância frequente. No entanto, é de ressaltar que em indivíduos com idade superior a 80 anos, o aumento do valor de TSH parece conferir longevidade.

Devido à falta de consensos claros e indubitáveis sobre os benefícios ou indicações do tratamento, a variável risco/benefício deve ser avaliada individualmente, contudo é recomendável o tratamento nas mulheres grávidas, e em pacientes com valor sérico de TSH superior a 10 mIU/L.

Os cuidados de saúde primários parecem ser o local de eleição na gestão desta patologia. Ao médico de família impõe-se a capacidade de diagnosticar, analisar as variáveis clínicas, laboratoriais, imagiológicas e decidir quanto ao início do tratamento, e ainda realizar o acompanhamento periódico destes pacientes. É uma condição que exige uma visão global das comorbilidades a fim de prevenir desfechos desfavoráveis no futuro e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Existe uma clara falha de ensaios clínicos randomizados e *guidelines* internacionais baseadas na evidência nesta área, pelo que se torna urgente a realização dos mesmos de forma a terminar com a incerteza e controvérsia no que se refere à abordagem e gestão desta patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LeFevre, M. (2015) Screening for Thyroid Dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 162:641-650.
2. Guerreiro, Natália (2009) Abordagem da disfunção tiroideia. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* 25:177-182.
3. Ross, D., UpToDate: Subclinical hypothyroidism – April 04, 2016. [acesso a 11 de abril de 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/subclinicalhypothyroidism?topicKey=endo%2F788.aspx>
4. Fatourechi, V. (2009) Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clinic Proceedings* 84(1):65-71.
5. Santos, J., Paiva, I., Paiva, S., Carvalheiro, M. (2007) Patologia tiroideia na gravidez e pós-parto. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2(2):27-37.
6. Werhun, A., Hamilton, W. (2015) Thyroid function testing in primary care: overused and under-evidenced? A study examining which clinical features correspond to an abnormal thyroid function result. *Family Practice* 32(2):187-191.
7. Grossman, A., Weiss, A., Koren-Morag, N., Shimon, I., Beloosesky, Y., Meyerovitch, J. (2016) Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly – a retrospective cohort study. *The American Journal of Medicine* 129(4):423-430.
8. Rugge, J., Bougatsos, C., Chou, R. (2015) Screening and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 162:35-45.
9. Biondi, B., Cooper, D. (2008) The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews* 29(1):76-131.

10. Javed, Z., Sathyapalan, T. (2015) Levothyroxine treatment for mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 1-12.
11. Elzen, W., Fliert, A., Virgini, V., et al. (2015) International variation in GP treatment strategies for subclinical hypothyroidism in older adults: a case-based survey. *British Journal of General Practice* 65(631): e121-e132.
12. Wiersinga, W. (2015) Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *European Thyroid Journal* 4:143-148.
13. Hennessey, J., Espaillet, R. (2015) Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature. *Journal of the American Geriatrics Society* 63:1663-1673.
14. Cooper, R., Pinkney, J., Ayling, R. (2015) Appropriateness of prescribing thyroxine in primary care. *Annals of Clinical Biochemistry* 52(4):497-501.
15. Wai Ng, M., Loo, Y., Poon, Z. (2014) Subclinical Thyroid Disorders: Clinical Significance and When to Treat? *Proceedings of Singapore Healthcare* 23(3):226-240.
16. Allport, J., McCahon, D., Hobbs, F.D., Roberts, L. (2013) Why are GPs treating subclinical hypothyroidism? Case note review and GP survey. *Primary Health Care Research & Development* 14:175-184.
17. Garg, A., Vanderpump, M. (2013) Subclinical thyroid disease. *British Medical Bulletin* 107:101-116.
18. Pearce, S., Brabant, G., Duntas, L., Monzani, F., Peeters, R., Razvi, S., Wemeau, J.L. (2013) ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Association* 2:215-228.

19. Somwaru, L., Rariy, C., Arnold, A., Cappola A. The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97(6):1962-1969.
20. Cooper, D., Biondi, B. (2012) Subclinical thyroid disease. *The Lancet* 379:1142-1154.
21. Joffe, R., Pearce, E., Hennessey, J., Ryan, J., Stern, R (2013) Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 28(2):111-118.
22. Razvi, S., Weaver, J., Butler, T., Pearce, S. (2012) Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality. *Archives of Internal Medicine* 172(10):811-817.
23. Pasqualetti, G., Paganno, G., Rengo, G., Ferrara, N., Monzani, F. (2015) Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100(11):4240-4248.
24. Pearce, E. (2012) Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97:326-333.
25. Jones, D., May, K., Geraci, S. (2010) Subclinical Thyroid Disease. *The American Journal of Medicine* 123(6):502-504.
26. Todd, C.H. (2009) Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgraduate Medical Journal* 85(1010):655-659.
27. Franklyn, J. (2013) The Thyroid – too much and too little across the ages. The consequences of subclinical thyroid dysfunction. *Clinical Endocrinology* 78(1):1-8.
28. Baumgartner, C., Blum, M., Rodondi, N. (2014) Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Medical Weekly* 144:w14058.

29. Klein, I. (2013) Subclinical Hypothyroidism – Just a High Serum Thyrotropin (TSH) Concentration or Something Else? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98(2):508-510.
30. Raza, S., Mahmood, N. (2013) Subclinical hypothyroidism: Controversies to consensus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 17(3):636-642.
31. Hennessey, J., Espallat, R. (2015) Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *International Journal of Clinical Practice* 69(7):771-782.
32. Direcção Geral de Saúde. Portugal: Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia – 2012. Direcção Geral de Saúde. 2012. [citado a 23 de abril de 2016]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0392011-de-30092011-atualizada-a-26122012-jpg.aspx>.
33. Karmisholt, J., Andersen, S., Laurberg, P. (2011) Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *European Journal of Endocrinology* 164(3):317-323.